Münster 1936 No 104 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster i. Westf.

Ueber das Zusammenwirken von Adrenalin und Tyramin auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster/Westf.

vorgelegt von

Zahnarzt Helmut Haase
aus Hasbergen b. Osnabrück

1936

Druck: Lengericher Handelsdruckerei, Lengerich i. W.

Dekan: Prof. Dr. K. W. Jötten
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern!

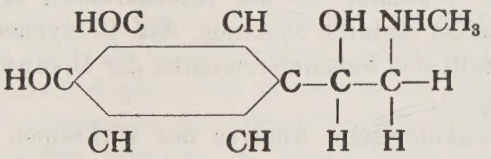
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547203_0172

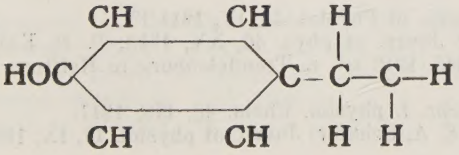
In dem ununterbrochenen Wechselvorgang des Lebens und Sterbens an der Gewebszelle spielen außer Funktionsänderungen infolge physikalisch-chemischer Massenwirkung auf den gesamten Zellverband rein chemische Mittel eine große Rolle, durch die gewisse chemische Reaktionen im Protoplasma beschleunigt oder verlangsamt werden, ohne daß Zellgestalt und -gefüge geändert werden. Zu diesen spezifischen Katalysatoren für die Stoffwechselprozesse gehören das Adrenalin und nach neueren Untersuchungen auch das Tyramin.

Beide gehören in die myotrope Gruppe der Sympathomimetica, da ihre Wirkung sich an den Erfolgsorganen der sympathischen Nerven geltend macht. Die chemische Verwandtschaft ist aus folgenden Konstitutionsformeln zu ersehen:

Adrenalin: Brenzkatechin — Methylaminäthanol.

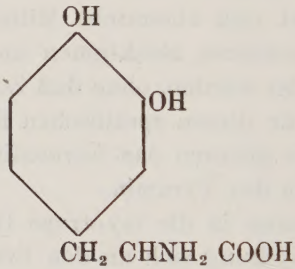


Tyramin: p — Oxyphenyläthylamin.



Adrenalin, das wichtigste Hormon der Nebenniere, dessen Träger die phäochromen Zellen sind, war das erste Hormon, das synthetisch rein dargestellt wurde. Umso verschiedener sind aber die Ansichten über den Weg der Adrenalinsynthese im Körper. Zunächst hatte man verschiedene cyklische Komplexe des Eiweißmoleküls [1]), vor allem das Tyrosin, als Vorstufen des Adrenalins angesehen. Doch alle Versuche, Beweise für diesen Gang der Synthese zu bringen, schlugen fehl. Weiterhin versuchten Elliot u. Kahn [2]) Klarheit in die hypothetischen Darstellungen, wie Adrenalin im Körper aufgebaut wird, zu bringen. Am wahrscheinlichsten dürfte die Bloch'sche [3]) Theorie sein, nach der das

Dioxyphenylanalin



eine Vorstufe des Adrenalins ist, denn überlebende Haut kann aus dieser Brenzkatechinaminosäure an den Stellen der Haut Pigment bilden, an denen die normale Pigmentierung zu finden ist. Nach Bloch [3]) kommt bei der Addison'schen Krankheit die Hyperpigmentation dadurch zustande, daß Dioxyphenylanalin infolge des Ausfalls des Nebennierenmarks der Umwandlung in das Adrenalin entgeht.

Die pharmakologische Analyse des wirksamen Anteils des Nebennierenmarks begann schon lange vor der Reindarstellung des Adrenalins im Jahre 1894. Oliver und Schäfer [4]) und fast

[1]) C. Funk: Journ. of Physiol. 43, IV, 1911/12.
[2]) T. R. Elliot: Journ. of phys. 46, XV, 1913; R. H. Kahn: Arch. f. d. ges. Physiol. 147, 445, 1912 zit. n. Trendelenburg in Heffters Handb., 2. Bd., Berlin 1924.
[3]) Bloch: Zeitschr. f. physiol. Chem. 48, 178, 1917.
[4]) G. Oliver u. E. A. Schäfer: Journ. of physiol. 17, IX, 1895.

gleichzeitig und unabhängig voneinander Scymanowicz und Cybulski [5]) führten Nebennierenauszüge unmittelbar in die Blutbahn ein und beobachteten eine dann einsetzende gewaltige Blutdrucksteigerung. Einige Jahre später machte Lewandowsky [6]) seine Beobachtungen über die Wirkung des Nebennierenauszuges auf das Auge und stellte dabei als erster fest, daß die Wirkung an diesem Organ sich mit der Wirkung einer sympathischen Reizung deckt. Langley [7]) und Elliot [8]) versuchten dann durch ein umfangreiches Beobachtungsmaterial die Feststellungen über den Parallelismus, der zwischen Adrenalinreizeffekt und Wirkung der Sympathicusreizung durch den elektrischen Strom besteht. Als sympathotropes Nervenendgift verengert es wie die Reizung der vasokonstriktorischen Nerven die Gefäße, bewirkt Verstärkung und Beschleunigung des Herzschlages, wie die Reizung des N. accelerans, Pupillenerweiterung wie die Reizung des Halssympathicus und Sekretion der Speicheldrüsen, soweit sie durch sympathische Nerven in Aktion gesetzt werden.

Zondek [9]) sieht die Ursache dafür, daß Adrenalin eine sympathicusartige Reizwirkung ausübt darin, daß beide Eingriffe, der Adrenalin- wie der Sympathicusreiz zu einer in beiden Fällen gleichförmigen Störung des Kationengleichgewichtes in der Zelle führen, und zwar zu einer Störung des Calcium-Kalium-Gewichts zugunsten eines Ca-Ueberwiegens.

Was die Wirkung des Adrenalins auf den Gesamtstoffwechsel anbetrifft, so wird der Gesamtstoffwechselumfang unter Adrenalin übereinstimmend als erhöht gegenüber der Norm bezeichnet. Dieser stoffwechselsteigernde Adrenalineffekt dürfte mit der zukkermobilisierenden Wirkung in engem Zusammenhang stehen. Aber nicht nur im Gesamtkörper, sondern auch an isolierten Ge-

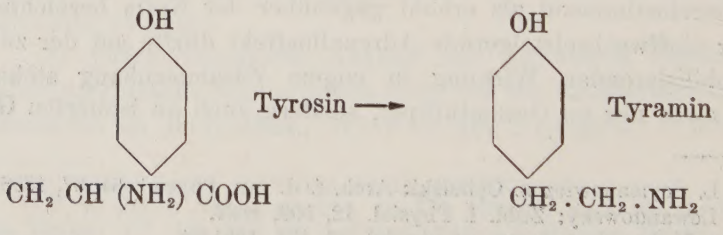
---

[5]) L. Scymanowicz u. Cybulski: Arch. f. d. ges. Physiol. 64, 97, 1896.
[6]) Lewandowsky: Ztlbl. f. Physiol. 12, 599, 1897.
[7]) I. N. Langley: Journ. of physiol. 27, 273, 1901/02.
[8]) T. R. Elliot: ebenda 31, XXI, 1904.
[9]) Zondek: D. m. W. 1921, Nr. 50.

webszellen wurde die sauerstofffördernde Wirkung des Adrenalins nachgewiesen.

Martin und Armitstead [10]) haben sich als erste mit der Frage nach der direkten Stoffwechselstimulation durch Adrenalin beschäftigt, indem sie mit der Phenolphthaleinmethode nach Haas den Einfluß des Nebennierenhormons auf die Wasserstoffionenproduktion des ausgeschnittenen Froschsartorius untersuchten. In der Folgezeit befaßten sich sehr viele Forscher mit dem Problem der Sauerstoffzehrung am überlebenden Gewebe unter Einfluß von Adrenalin und kamen zu den widersprechendsten Ergebnissen. Die genannten Versuchserfolge fanden eine eingehende Erörterung in einer Arbeit von Josef Buczek [11]). Er stellte fest, daß die Adrenalinwirkung auf den Gasstoffwechsel in den Zellen überlebender Gewebe nicht durch einen gesteigerten Erregungszustand des Sympathicus bedingt ist, sondern primär durch Anregung der Oxydationsvorgänge in der Zelle selbst. Das Optimum der O_2-Aufnahme lag bei seinen Versuchen bei der Konzentration 10^{-7}, und zwar betrugen die maximalen Steigerungen unter Adrenalinwirkung bis zu 31 %.

Während Chemismus, Physiologie und pharmakologische Wirkungen des Adrenalins durch die rege Laboratoriumsarbeit der Gegenwart weitgehend geklärt sind, wissen wir gerade von der Tyraminwirkung noch sehr wenig. Chemisch gehört das Tyramin zur Gruppe der proteinogenen Amine und entsteht aus der zugehörigen Aminosäure Tyrosin durch Abspaltung von CO_2 unter Einfluß von Fäulnisbakterien:



[10]) Martin u. Armitstead: Americ. Journ. of Physiol. 59, 37, 1922.
[11]) Buczek, Josef, Inaugural-Diss., Münster 1935.

Es wurde von Emerson [12]) im faulenden Pankreas, von Akkermann [13]) bei der Fäusnis von Casein und von Rosenheim [14]) im Placentagewebe gefunden. Cloetta und Wünsche [15]) erhielten Tyramin in Substanz aus reinem Tyrosin, indem sie dasselbe im Metallbad auf 310° erhitzten und kondensierten. Im tierischen Körper fand Henze [16]) als einziger Tyramin und zwar im Speicheldrüsensekret von Cephalopoden, dessen Giftwirkung es verursachen soll.

Erhöhtes pharmakologisches Interesse wandte sich dem Tyramin zu als Barger und Dale [17]) es aus dem Mutterkorn isolierten und als die blutdrucksteigernde Wirkung des Mutterkorns mit dem Gehalt an Oxyphenyläthylamin in Beziehung gebracht wurde. Während es also feststeht, daß durch pflanzliche Fermente Tyramin gebildet wird, steht die Frage, ob auch im tierischen Organismus dieser Stoff entsteht, gerade jetzt im Vordergrund des Interesses der sich hiermit beschäftigenden Forscher, umso mehr, als mit Ausnahme des Adrenalins und Vasopressins, den innersekretorischen Produkten der Nebenniere und Hypophyse, die chemische Natur der körpereigenen, gefäßverengernden und blutdrucksteigernden Stoffe bisher wenig geklärt ist und man annimmt, daß speziell das Tyramin in irgendwelcher Beziehung zu diesen Stoffen steht. Diese Annahme wird begründet durch die Untersuchungsergebnisse von O'Connor [18]), nach denen im normalen Blut vasokonstriktorische Substanzen auftreten.

Weitgehende und genauere Untersuchungen über die Möglichkeit des Entstehens pharmakologisch wirksamer Stoffe im Blut beim Gerinnungsvorgang sind von Freund [19]) durchgeführt worden. Er fand sogenannte „Frühgiftwirkungen", die nur unmittelbar nach der Gerinnung nachzuweisen sind, und die cha-

---

[12]) Emerson: Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1, 501, 1901.
[13]) Ackermann: Zeitschr. f. phys. Chem. 60, 482, 1910.
[14]) Rosenheim: Journ. of physiol. 38, 337, 1909.
[15]) Cloetta u. Wünsche: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 96, 317, 1922.
[16]) Henze: Zbl. f. Physiol. 19, Nr. 26, 1.
[17]) Barger u. Dale: Journ. of phys. 38, LXXVII, 1909.
[18]) O'Connor: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 195.
[19]) Freund, H.: ebenda Bd. 86, 266 u. 88, 39 (1920).

rakterisiert sind durch zentrale Wirkungen auf das Atem- und Wärmezentrum, sowie durch eine ausgesprochene Kreislaufwirkung: Blutdrucksenkung. Demgegenüber steht das Kennzeichen der „Spätgiftwirkungen", die verengernde Wirkung auf die Gefäße. Freund [20]) hat dann in weiteren Untersuchungen nachgewiesen, daß Stoffe mit der Eigenart der Spätgifte auch im strömenden Blut vorhanden sind, z. B. bei einigen chronischen Infektionen und bei der Gravidität.

Im vorigen Jahr konnten Heinsen und Wolf [21]) im Blut einer Anzahl von Patienten, die an blassem Hochdruck litten (chron. Glomerulonephritis, maligne Sklerose), Tyramin nachweisen und wurden dadurch zu einer neuen Versuchsserie angeregt, in der festgestellt werden sollte, inwieweit Zusammenhänge zwischen Nierendurchblutung, Auftreten von Tyramin im Blut und Blutdrucksteigerung bestehen. Das Ergebnis [22]) — nach einseitiger Unterbindung der Nierenarterie positiver Tyraminnachweis im Blut, auch bei völlig eiweißfreier Kost — weist darauf hin, daß entgegen der Ansicht einiger Autoren das Tyramin nicht als Eiweißprodukt aus dem Darm stammen kann, sondern im Organismus irgendwie gebildet wird.

Die pharmakologische Wirkung des Tyramins hat nach bisherigen Resultaten manche Aehnlichkeit mit der des Adrenalins: Blutdrucksteigerung, Erregung des graviden Uterus, Erhöhung der Herzfrequenz und Schlagstärke, Hemmung der Darmbewegungen.

Ueber den Einfluß des Tyramins auf den intermediären Stoffwechsel ist nur wenig bekannt.

Adler [23]) injizierte winterschlafenden Igeln Tyramin und beobachtete, analog den Injektionen von Schilddrüsenextrakten eine Steigerung des Stoffwechsels und der Körpertemperatur bis zur normalen Höhe. Es ist allerdings noch nicht festgestellt worden, ob diese Steigerung der Wärmebildung durch zentralen Reiz

[20]) derselbe: ebenda 91, 272 u. 317 (1921).
[21]) Heinsen u. Wolf: Klin. Wo. 1934, S. 1680.
[22]) Heinsen u. Wolf: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 179, 15, 1935.
[23]) Adler: ebenda Bd. 86, 159, (1920).

bedingt ist, oder ob die Ursache in Oxydationen im Gewebe selbst zu suchen ist.

Körner [24]) stellte in noch unveröffentlichten Versuchen am hiesigen Institut fest, daß Tyramin die Sauerstoffaufnahme von überlebenden Geweben stark beschleunigt. Besonders starke Förderung erfuhr die Oxydation der Bernsteinsäure durch gewaschenen Muskel, sowie die Oxydation der Glukose durch Herzmuskel. Die maximalen Steigerungen betrugen bis über 60 %. Paolo Jachia [25]) untersuchte den Einfluß des Tyramins auf den Grundumsatz. Nach subkutanen Injektionen von 2 mg Tyramin wurde beim gesunden Menschen der Grundumsatz deutlich herabgesetzt. Der Effekt trat meistens schon nach 30—45 Minuten ein und nahm in einigen Fällen in der 2. und 3. Stunde noch zu. Interessant ist, daß die Wirkung des Tyramins auf den Grundumsatz minder flüchtig ist als die des Adrenalins. Es besteht die Möglichkeit, daß diese Einwirkung durch Vermittlung von Drüsen mit innerer Sekretion (Schilddrüse?) geschieht.

Die Möglichkeit eines Antagonismus oder Synergismus zwischen Adrenalin und Tyramin im Stoffwechsel, deren beschleunigende Einzelwirkungen auf die Sauerstoffzehrung eindeutig festgestellt worden ist, war der Anlaß zur vorliegenden Arbeit. In diesem Zusammenhange ist eine Arbeit Haarmann's [26]) von Bedeutung, in der er als erster die Kombinationswirkung zweier Stoffe auf den Stoffwechsel überlebender Gewebe feststellte, und zwar handelt es sich um Untersuchungen „über das Zusammenwirken verschiedener Kohlenhydrate auf die Milchsäurebildung". Die Untersuchungsergebnisse zeigten alle bei der gleichzeitigen Anwendung zweier Milchsäurebildner denkbare Möglichkeiten:

1. Die Milchsäuremenge ist gleich der Summe der durch die beiden Zusätze für sich gebildeten Säure.

---

[24]) Körner: Inaugural-Diss., Münster (in Vorbereitung).
[25]) Paolo Jachia: Ber. ü. d. ges. Phys. 83, 104, 1935. (Ball. Soc. ital. Biol. sper. 9, 276—279, 1934.)
[26]) Haarmann: Biochem. Z. 255, 138, (1932).

2. Die Milchsäure überschreitet die Summe der durch die Teilreaktionen gebildeten Säuremenge.
3. Die Milchsäurewerte sind niedriger als die der Summe der Teilreaktionen.
4. Die gebildete Milchsäuremenge ist bei Gegenwart von Kohlenhydraten niedriger als im Kontrollversuch ohne Kohlenhydratzusatz.

Gerade am hiesigen Institut sind unter Haarmann in der letzten Zeit verschiedene Arbeiten vollendet worden, die sich mit der Kombinationswirkung einzelner Stoffe auf die Sauerstoffzehrung des überlebenden Gewebes befassen, parallelgehend mit den Arbeiten am hiesigen Institut über die Blutdruckwirkung bei gleichzeitiger Darreichung einzelner Stoffe.

Webering [27]) stellte Untersuchungen über die Wirkungsverstärkung der Sympathicusreizmittel durch Tyramin an. Bei intravenöser Einspritzung von Tyramin allein ergab sich eine Blutdruckerhöhung von kurzer Dauer, die mit der Konzentration ansteigend parallel ging. Gleichzeitige Injektionen der Sympathomimetica Adrenalin, Sympatol und Corbasil mit verschiedenen Tyraminkonzentrationen bewirkte eine deutliche Verstärkung der blutdrucksteigernden Wirkung genannter Stoffe. Die während der Versuchsdauer verwendeten Tyramingaben führten auch bei reiner Injektion der Sympathicusreizmittel zu einer Steigerung, die gegen Ende des Versuches stärker war als zu Beginn. Es entsteht also nicht nur durch gleichzeitige Tyramingaben eine wesentlich gesteigerte Empfindlichkeit gegen blutdruckerhöhende Einflüsse, sondern auch durch einen Tyramingehalt im Blut, der durch vorhergegangene Injektionen entstanden ist. Einen Ausnahmefall stellt das Ephedrin dar, bei dem eine gesteigerte Wirkung durch Tyramin nicht beobachtet werden konnte.

Schäfer [28]), Dopmeyer [29]) und Bumiller [30]) konnten zeigen, daß sich sehr oft Abschwächungen und Verstärkun-

---

[27]) Webering: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
[28]) Schäfer: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
[29]) Dopmeyer: ebenda 1934.
[30]) Bumiller: ebenda 1935.

gen der Digitalisstoffe durch ein anderes Gift auf entsprechende Kombinationswirkungen im intermediären Stoffwechsel zurückführen lassen.

Von Osten [31]) untersuchte den Einfluß von Tyramin auf die Dehydrierungsvorgänge im überlebenden Gewebe und kam zu dem Ergebnis, daß diese im Skelettmuskel und in der Leber durch hohe Konzentrationen gehemmt werden, durch stärkere Verdünnungen beschleunigt werden. Die Dehydrierung der Milchsäure durch Herzmuskel wird bei allen Konzentrationen verschlechtert, der Abbau des Glykogens erheblich gesteigert.

Für das Zusammenwirken von Tyramin und Scillaren fand Küssner [32]) folgende Ergebnisse: obwohl Scillaren und Tyramin einzeln in allen untersuchten Konzentrationen die Sauerstoffaufnahme bei allen Geweben stark fördern, — man könnte also bei Kombination an eine Addition der Teilwirkungen denken — heben sich z. B. beide Gifte in ihrer Wirkung an Hirngewebe nach Glukosezusatz vollständig auf. Der Sauerstoffverbrauch ist sogar niedriger als im Nullversuch ohne Giftzusatz. Im Herzmuskelgewebe ohne Zusatz ist nur die Scillarenwirkung sichtbar, während im Skelettmuskel niedrige Tyraminkonzentrationen die Scillarenwirkung abschwächen. Im Lebergewebe findet eine Potenzierung der Scillarenwirkung durch Tyramin statt. Klöckner [33]) stellte beim Zusammenwirken von Tyramin und Strophantin eine Gesamtwirkung fest, die nur in seltenen Fällen einer Addition der Einzelwirkungen entspricht (Strophantin allein hemmt im Gegensatz zu Tyramin die Sauerstoffzehrung). Am Skelettmuskel vom Kaninchen hebt das Strophantin in der Konzentration 10—9 die Tyraminwirkung vollkommen auf, während in der Leber (Rind) bei niedriger Strophantinkonzentration nur die Tyraminwirkung sichtbar ist.

---

[31]) von Osten: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.
[32]) Küssner: ebenda 1935.
[33]) Klöckner: ebenda (in Vorbereitung).

Methodik.

Allen Versuchsserien war folgende Methodik gemeinsam:

In der ersten Reihe wurde zunächst untersucht, in welcher Art Tyramin allein den Sauerstoffverbrauch verändert. Während dann in der zweiten Reihe zur Feststellung der Kombinationswirkung Adrenalin in der Konzentration 10^{-8} jeweils konstant blieb, wurde die Sauerstoffaufnahme in der dritten Reihe bei konstanter Adrenalinkonzentration 10^{-5} geprüft. Der Nachweis des Sauerstoffverbrauches erfolgte nach der Warburg'schen Versuchsanordnung. Es wurde jeweils 0,5 g Gewebsbrei verwendet. Suspensionsflüssigkeit war Phosphatpufferlösung $P_H = 7{,}36$, m/30. Die Konzentrationen der Zusätze waren bei Glukose und Glykogen 0,2 %, beim Natriumsalz der Bernsteinsäure 0,4 %. Alle Versuche wurden bei konstanter Thermostatentemperatur von 30° ausgeführt. Die Manometerfüllung bestand aus der von Brodie angegebenen Lösung: 500 ccm H_2O, 23 g NaCl, 5 g Natr. cholcinicum, Merck, etwas Thymol. Die Versuchsansätze blieben bei den einzelnen Gewebsarten verschieden lang im Thermostaten, und zwar betrug die Dauer bei

Skelettmuskel:	50	Minuten
gewaschenem Skelettmuskel:	30	„
Herzmuskel:	45	„
Leber:	50	„
Hirn:	60	„

Untersucht wurden: 1. Suprareninum basicum (Höchst) durch Zusatz von verdünnter Salzsäure in Lösung gebracht. 2. Tyramin. (hydrochloric.)

Versuchsreihe I.

In der ersten Versuchsreihe galt es festzustellen, inwieweit der Sauerstoffverbrauch des Skelettmuskels von Tyramin und der Kombination von Tyramin und Adrenalin 10^{-8} und 10^{-5} beeinflußt wird. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Tyramin allein erhöht mit ansteigender Konzentration die Sauer-

Tabelle 1.

Skelettmuskel: ohne Zusatz.

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollvers.				
	Tyramin	Tyramin + Adrenalin		Tyramin	Tyramin + Adrenalin		Tyramin + Adrenalin	
		10^{-8}	10^{-5}		10^{-8}	10^{-5}	10^{-8} 10^{-5} (additiv)	
Nullversuch	449	408	236	100	100	100	100	100
Kontrollvers. (Ardenalin)	—	420	274	—	103	116	—	—
Tyramin 10^{-9}	458	378	259	102	93	110	105	118
10^{-8}	484	394	298	108	97	127	111	124
10^{-7}	496	408	296	110	100	126	113	126
10^{-6}	530	421	274	118	103	116	121	134
10^{-5}	538	402	241	120	98	102	123	136
10^{-4}	417	—	—	93	—	—	—	—

stoffaufnahme mit einem scharfen Maximum bei 10^{-6} und 10^{-5} (20 %). Adrenalin 10^{-8} ist unwirksam. In Verbindung mit niedrigen Tyramingaben tritt eine leichte Senkung der Sauerstoffatmung ein, bei 10^{-9} um 7 %. Auch durch stärkere Tyramingaben kann keine wesentliche Steigerung erzielt werden. Das Adrenalin hat also die Tyraminwirkung vollkommen aufgehoben. Adrenalin 10^{-5} steigert um 16 %. Bei einer Kombination mit Tyramin 10^{-9} bis 10^{-7} ergibt sich eine Addition der Teilwirkungen. Die Adrenalinwirkung wird also durch niedrige Tyramingaben beträchtlich gesteigert,während hohe Tyraminkonzentrationen abschwächen. Adrenalin 10^{-5} + Tyramin 10^{-5} bleiben unwirksam, obgleich Tyramin 10^{-5} allein um 20 %, Adrenalin 10^{-5} um 16 % fördert. Statt einer zu erwartenden additiven Wirkung von insgesamt 36 % sehen wir Wirkungslosigkeit. Mithin hat sich die Wirkung beider Stoffe aufgehoben.

Versuchsreihe II.

Während in den oben besprochenen Versuchen die Sauerstoffatmung des frischen Gewebes ohne Zusatz von Nährstoffen untersucht wurde, soll in dieser Versuchsreihe (Tabelle 2) der Abbau des zugesetzten Glykogens verfolgt werden. Bekanntlich greift der Sauerstoff nicht am Glykogenmolekül direkt an,

Tabelle 2.

Skelettmuskel: Glykogenzusatz.

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollvers.				
	Tyramin	Tyramin + Adrenalin 10—8	10—5	Tyramin	Tyramin + Adrenalin 10—8	10—5	Tyramin + Adrenalin 10—8 (additiv)	10—5 (additiv)
Nullversuch	476	374	270	100	100	100	100	100
Kontrollvers. (Ardenalin)	—	374	284	—	100	105	—	—
Tyramin 10—9	476	351	219	100	94	81	100	105
10—8	483	374	257	102	100	95	102	107
10—7	494	391	275	104	105	102	104	109
10—6	522	418	265	110	112	98	110	115
10—5	522	318	224	110	85	83	110	115
10—4	431	—	—	91	—	—	—	—

vielmehr macht das Glykogen eine Reihe von Spaltungsprozessen durch, die anaerob verlaufen und bei denen schließlich Verbindungen mit drei Kohlenstoffatomen, Triosen, entstehen. Als Angriffspunkt für die Giftwirkung der beiden zu untersuchenden Pharmaka können sowohl schon die anaerobe Phase des Glykogenabbaus angesehen werden, als auch die Oxydationsvorgänge, während welcher die Spaltungsprodukte des Glykogens weiter verändert werden.

Tyramin allein verursacht eine leichte Steigerung der Atmungsgeschwindigkeit, deren Maximum bei 10^{-6} und 10^{-5} mit 10 % liegt. Adrenalin 10^{-8} allein bleibt vollkommen wirkungs-

los; in Verbindung mit Tyramin 10^{-8} bis 10^{-6} besteht die Tyraminwirkung weiter. Dagegen macht sich bei Kombination mit Tyramin 10^{-5} eine Hemmung um 15 % bemerkbar, obgleich Tyramin allein um 10 % steigert. Adrenalin 10^{-5} allein verursacht eine Erhöhung um 5 %. In Vereinigung mit an sich steigernden Tyramingaben bleibt die Gewebsatmung nicht nur unbeeinflußt, sondern erfährt sogar mit Tyramin 10^{-9} und 10^{-5} erhebliche Hemmungen. Tyramin 10^{-5} für sich steigert um 10 %, ebenfalls Adrenalin 10^{-5} um 5 %. Addiert man die Einzelwirkungen, so findet man eine Steigerung um 15 %. In Wirklichkeit tritt aber eine Hemmung um 17 % ein. Es handelt sich hier also um eine Umkehr der Gesamtwirkung.

Versuchsreihe III.

Die in der folgenden Versuchsserie beschriebenen Versuche haben den Einfluß der beiden Sympathomimetica auf die Oxydationsvorgänge im ausgewaschenen Skelettmuskel zum Gegen-

Tabelle 3.

Ausgewaschener Skelettmuskel: Bernsteinsäurezusatz.

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollvers.				
	Tyramin	Tyramin + Adrenalin		Tyramin	Tyramin + Adrenalin		Tyramin + Adrenalin	
		10^{-8}	10^{-5}		10^{-8}	10^{-5}	10^{-8}	10^{-5} (additiv)
Nullversuch	519	428	474	100	100	100	100	100
Kontrollvers. (Ardenalin)	—	465	460	—	109	97	—	—
Tyramin 10^{-9}	471	377	386	91	88	82	100	88
10^{-8}	472	386	420	91	90	89	100	88
10^{-7}	478	397	446	92	93	94	101	89
10^{-6}	518	433	491	100	101	104	109	97
10^{-5}	544	406	394	105	95	83	114	102
10^{-4}	487	—	—	94	—	—	—	—

stand. Der verwendete Gewebsbrei wurde dreimal mit der 20-fachen Menge Aqua dest. extrahiert, um die im Gewebe enthaltenen Brennstoffe und die Mehrzahl der Fermente zu entfernen. Bei der nun beobachteten Sauerstoffzehrung beziehen sich die gefundenen Werte lediglich auf den Abbau der zugesetzten Bernsteinsäure, da der verarbeitete Muskelrückstand wegen Brennstoffmangel das Vermögen, Sauerstoff aufzunehmen, eingebüßt hat. Durch Tyramin allein in stärkeren Verdünnungen wird der Atmungsvorgang leicht gehemmt, bei den Konzentrationen 10^{-6} und 10^{-5} tritt Wirkungslosigkeit ein. Die Oxydation der Bernsteinsäure spricht auf Adrenalin 10^{-8} mit einer Steigerung von 9 % an, die aber durch Tyramin derart aufgehoben wird, daß nur die Tyraminwirkung bestehen bleibt. Adrenalin 10^{-5} bleibt ohne jeden Einfluß. Auch hier setzt sich wiederum die Tyraminwirkung durch. Nur in der Kombination Tyramin 10^{-5} und Adrenalin 10^{-5} entsteht eine starke Hemmung, obgleich hier Wirkungslosigkeit zu erwarten gewesen wäre.

Versuchsreihe IV.

Aus Tabelle 4 sind die Ergebnisse der Versuchsansätze mit Herzmuskelgewebe ersichtlich. Bei Zusatz von Tyramin allein ist die Sauerstoffaufnahme leicht gesteigert, das Maximum liegt bei der Konzentration 10^{-6} mit 6 %. Adrenalin 10^{-8} allein erhöht ebenfalls um 6 %. Obgleich nun bei Kombination der beiden Stoffe eine zunehmende Steigerung zu erwarten ist, zeigen die Ergebnisse, daß die Adrenalinwirkung aufgehoben wird und bei Tyramin 10^{-9} und 10^{-5} sogar eine beträchtliche Hemmung eintritt. Noch größer wird diese bei Verwendung von Adrenalin 10^{-5}, wobei in Verbindung der beiden letztgenannten Tyraminkonzentrationen eine Senkung um 15 % zur Beobachtung kommt. Wie in der Versuchsreihe II tritt auch hier zunehmend sowohl mit starken als auch mit schwachen Tyraminverdünnungen eine Umkehr der Gesamtwirkung ein.

Versuchsreihe V.

Für die folgenden Glukoseabbauversuche war die Verwendung des Herzmuskelgewebes dem Skelettmuskel gegenüber geeigneter, da letzter Glukose nur in geringem Maße verwertet. Was die Wirkung des Tyramins allein betrifft, so ist eine geringe Erhöhung festzustellen, die bei 10^{-7} mit 7 % ihr Optimum erreicht. Ebenso bewirkt Adrenalin 10^{-8} für sich eine Steigerung um 6 %.

Tabelle 4.

Herzmuskel: ohne Zusatz.

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollvers.				
	Tyramin	Tyramin + Adrenalin		Tyramin	Tyramin + Adrenalin		Tyramin + Adrenalin (additiv)	
		10^{-8}	10^{-5}		10^{-8}	10^{-5}	10^{-8}	10^{-5}
Nullversuch	508	462	462	100	100	100	100	100
Kontrollvers. (Ardenalin)	—	489	477	—	106	103	—	—
Tyramin 10^{-9}	488	422	392	96	91	85	102	97
10^{-8}	515	428	399	102	93	86	108	105
10^{-7}	528	448	446	104	97	97	110	107
10^{-6}	536	458	436	106	99	94	112	109
10^{-5}	530	419	393	105	91	85	111	108
10^{-4}	470	—	—	92	—	—	—	—

Tabelle 5.

Herzmuskel: Glukosezusatz.

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollvers.				
	Tyramin	Tyramin + Adrenalin		Tyramin	Tyramin + Adrenalin		Tyramin + Adrenalin (additiv)	
		10^{-8}	10^{-5}		10^{-8}	10^{-5}	10^{-8}	10^{-5}
Nullversuch	333	285	210	100	100	100	100	100
Kontrollvers. (Ardenalin)	—	312	214	—	106	102	—	—
Tyramin 10^{-9}	340	228	200	102	80	95	108	104
10^{-8}	338	251	261	101	88	124	107	103
10^{-7}	368	279	234	107	98	111	113	109
10^{-6}	340	292	234	102	102	111	108	104
10^{-5}	320	241	214	96	85	102	102	98
10^{-4}	299	—	—	90	—	—	—	—

Kommen nun beide Pharmaca zusammen, ergibt sich folgendes Bild: bei an sich wirkungslosen Tyramingaben tritt eine nicht geringe Hemmung ein, wie z. B. um 20 % bei 10^{-9}. Mit zunehmender Dosierung verringert sich der hemmende Einfluß und erreicht bei 10^{-7} und 10^{-6} die Grenze der Wirkungslosigkeit, um bei 10^{-5} mit 15 % wieder in den Vordergrund zu treten. Ganz anders liegen die Verhältnisse aber bei Adrenalin 10^{-5}, das allein in nicht nennenswertem Umfang fördert. Während noch bei Tyramingaben von 10^{-6} und 10^{-7} ungefähr eine Addition der Einzelwirkungen erkennbar ist, erscheint plötzlich bei einer Kombination zweier Konzentrationen (Tyramin 10^{-8} und Adrenalin 10^{-5}), die an sich doch fast unwirksam sind, eine Förderung um 24 %. Es handelt sich in diesem Falle also um eine Potenzierung der Einzelwirkungen.

Versuchsreihe VI.

Bei der Feststellung der Atmungsgröße in Lebergewebe unter Einfluß der beiden zu untersuchenden Stoffe waren Ergebnisse zu erwarten, die von denen bei den Muskelversuchen erzielten abweichen mußten, da die Oxydationsvorgänge in beiden Geweben grundverschieden sind. Vorwiegend beruhen diese Prozesse auf einer Verbrennung der im Organismus präformierten Kohlenhydrate, deren wichtigstes das Glykogen ist. Während beim Glykogenabbau im Skelettmuskel über eine Anzahl von Zwischenphasen eine einfache Hexose entsteht, die nicht mit Traubenzukker, α-β-Glukose identisch ist, verhält sich der bei der Glykogenhydrolyse im Lebergewebe entstehende Zucker wie Haarmann [34]) beweisen konnte wie α-β-Glukose.

Auf Grund der verschiedenen beim Glykogenabbau im Muskel- u. Lebergewebe entstehenden reduzierenden Zucker können also die die Glykogenabspaltung einleitenden fermentativen Vor-

Tabelle 6.

Leber: ohne Zusatz.

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollvers.				
	Tyramin	Tyramin + Adrenalin		Tyramin	Tyramin + Adrenalin 10—8	10—5	Tyramin + Adrenalin 10—8 10—5 (additiv)	
Nullversuch	264	275	228	100	100	100	100	100
Kontrollvers. (Ardenalin)	—	302	235	—	110	103	—	—
Tyramin 10—9	250	247	184	95	90	81	105	98
10—8	261	262	184	91	95	81	101	94
10—7	273	269	189	103	98	83	113	106
10—6	283	269	168	107	98	74	117	110
10—5	294	247	171	111	90	75	121	114
10—4	245	—	—	93	—	—	—	—

[34]) Haarmann: Biochem. Z. 255, 151, 1932.

gänge auch nicht die gleichen sein. Erweitert wird der Unterschied im Leber- und Muskelstoffwechsel durch die auseinandergehenden Vermögen der beiden Organsubstanzen, die aus dem Glykogen entstandenen Spaltzucker weiter zu verarbeiten. Einerseits spaltet das Muskelgewebe den durch die Oxydation aufgetretenen Zucker bis zur Milchsäure, andererseits fehlt aber dem Lebergewebe die Fähigkeit, den entstandenen Zucker in beträchtlichem Maße in Milchsäure überzuführen. Dafür kommen aber in letzterem Falle für die Sauerstoffatmung außer Kohlenhydraten auch noch andere Stoffe in Betracht, z. B. Phosphatide. Wie die in Tabelle 6 zusammengefaßten Leberversuche erkennen lassen, ist eine Abweichung der Ergebnisse von denen der Muskelversuche festzustellen. Zunächst tritt bei niedrigen Tyraminkonzentrationen eine leichte Hemmung ein, die aber von 10^{-7} bis 10^{-5} in eine Förderung umschlägt und 3 % bzw. 11 % beträgt. Während Adrenalin 10^{-8} allein um 10 % steigert, wird bei gleichzeitiger Darreichung von Tyramin eine beachtenswerte Erniedrigung sichtbar, die bei 10^{-9} und 10^{-5} ihren Höhepunkt erreicht. Im Gegensatz zu Adrenalin 10^{-8} ist die Steigerung durch Gaben von Adrenalin 10^{-5} von geringer Bedeutung. Ein ganz unerwartetes Bild bietet das Ergebnis der Kombination Adrenalin 10^{-8} mit Tyramin. Es erfolgt eine in den bisherigen Versuchen noch nicht beobachtete Hemmung von 26 % bei Tyramin 10^{-6}, obgleich man bei Addition der Teilwirkungen an eine Steigerung von 10 % denken könnte.

Versuchsreihe VII.

Beim Hirngewebe (siehe Tabelle 7) erfährt die Sauerstoffzehrung eine starke Steigerung durch Tyramin, und zwar beträgt sie parallel gehend mit ansteigender Konzentration von 10^{-9} bis 10^{-5} etwa das dreifache (32 %) und fällt bei 10^{-4} wieder auf 18 %. Trotzdem Adrenalin 10^{-8} in Einzelgabe um 11 % erhöht, bleibt die zu erwartende additive Steigerung aus, und es erscheint eine gleichmäßig verlaufende Förderung bis 13 % bei Tyramin 10^{-6}. Auch bei der Verbindung Adrenalin 10^{-5} mit Tyramin

Tabelle 7.

Hirn: ohne Zusatz.

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollvers.				
	Tyramin	Tyramin + Adrenalin 10—8	10—5	Tyramin	Tyramin + Adrenalin 10—8	10—5	Tyramin + Adrenalin 10—8 (additiv)	10—5 (additiv)
Nullversuch	175	208	184	100	100	100	100	100
Kontrollvers. (Ardenalin)	—	232	192	—	111	104	—	—
Tyramin 10—9	193	215	158	110	103	86	121	114
10—8	191	216	181	109	104	98	120	113
10—7	200	218	195	114	105	106	125	118
10—6	223	235	219	128	113	119	138	132
10—5	231	210	181	132	101	98	143	136
10—4	207	—	—	118	—	—	—	—

bleibt die Additionswirkung aus. Eigentümlicherweise kommt es sogar bei niedrigen und hohen Tyramingaben zu einer Hemmung, die hier nur bei 10^{-6} in eine Erhöhung von 19 % umschlägt.

Versuchsreihe VIII.

Unter den glukoseabbauenden Organen nimmt Hirngewebe eine Sonderstellung ein, da bei dessen Stoffwechselvorgängen kein Phorsphorsäureester gebildet wird. Für den Abbau der Glukose im Hirngewebe ist Phosphat vollkommen entbehrlich. Bei den Verbrennungsvorgängen, die die Glukose im Gehirn einerseits und im Herzgewebe andererseits betreffen, bestehen in den fermentativen Abbauvorgängen Unterschiede. So ergeben die Glukoseversuche in Hirngewebe ein anderes Wirkungsbild, als es bei den Herzmuskelversuchen festgestellt werden konnte.

Der Einfluß des Tyramins ist sehr stark erhöhend, bei 10^{-6} sogar um 33 %. Auch die Grundwirkung der Adrenalinkonzentration 10^{-8} äußert sich in einer Beschleunigung der Sauerstoff-

atmung um 19 %. In Verbindung mit Tyramin bleibt aber eine entsprechend hohe Additionswirkung aus. Nicht einmal die Hälfte wird im gefundenen Optimum bei 10^{-7} erreicht. Bei starken und schwachen Verdünnungen liegen die Werte nur an der Grenze der

Tabelle 8.

Hirn: Glukosezusatz.

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollvers.				
	Tyramin	Tyramin + Adrenalin		Tyramin	Tyramin + Adrenalin		Tyramin + Adrenalin	
		10^{-8}	10^{-5}		10^{-8}	10^{-5}	10^{-8} 10^{-5} (additiv)	
Nullversuch	153	165	121	100	100	100	100	100
Kontrollvers. (Ardenalin)	—	196	157	—	119	130	—	—
Tyramin 10^{-9}	163	165	134	107	100	111	126	137
10^{-8}	193	192	171	126	116	141	145	156
10^{-7}	202	209	168	132	127	139	151	162
10^{-6}	203	192	167	133	116	138	152	163
10^{-5}	184	166	152	120	100	126	139	150
10^{-4}	188	—	—	123	—	—	—	—

Wirkungslosigkeit. In Verbindung mit der höheren Adrenalinkonzentration, die an sich um 30 % erhöht, macht sich eine Steigerung bemerkbar, die dem Adrenalineffekt entspricht, (bei 10^{-8} 41 %, additiv 56 %).

Zusammenfassung.

Es wurde das Zusammenwirken von Adrenalin und Tyramin auf sauerstoffverbrauchende Vorgänge in überlebendem Gewebe untersucht. Tyramin steigert für sich allein die Sauerstoffaufnahme, besonders stark beim Hirngewebe mit und ohne Glukosezusatz, ebenfalls im Skelettmuskelgewebe mit und ohne Glykogenzusatz. Bei Oxydation der Bernsteinsäure durch Skelettmuskel, sowie im Herzmuskel- und Lebergewebe werden die Atmungsvorgänge nur leicht angeregt. Die Grundwirkung des Adrenalins besteht gleichfalls in einer Steigerung, die allerdings schwächer ist, als die des Tyramins.

Die bei Kombination beider Stoffe zu erwartende additive Wirkung kommt nur in ganz seltenen Fällen zur Beobachtung, z. B. bei der Vereinigung Adrenalin 10^{-5} und Tyramin 10^{-9} bis 10^{-7} im Skelettmuskel ohne Zusatz. Eine starke Potenzierung der Teilwirkungen tritt im Herzmuskelgewebe mit Glukosezusatz bei den Kombinationen Adrenalin 10^{-5} mit Tyramin 10^{-8} bis 10^{-6} auf. Diese Versuchsergebnisse dürften z. T. eine Erklärung für die Potenzierung der Adrenalinwirkung durch Tyramin geben, wie sie von Weberling beschrieben wurde. Im sonstigen hebt das Tyramin den Adrenalineinfluß auf, es treten sogar, besonders im Lebergewebe, Gesamtwirkungen auf, die in einer Umkehr der Wirkungsrichtung beider Stoffe bestehen.

Fördernde Konzentrationen von Adrenalin und Tyramin lassen hier in der Kombination beider Pharmaca den Sauerstoffverbrauch gegenüber den Kontrollversuchen sehr stark heruntergehen.

Es lassen sich also bei der Untersuchung der Sauerstoffaufnahme am überlebenden Gewebe alle Möglichkeiten verwirklichen, wie sie sich bei Kombination zweier Arzneistoffe ergeben können:

1. Addition der Einzelwirkungen.
2. Potenzierung der Einzelwirkungen.
3. Gegenseitige Aufhebung der Einzelwirkungen.
4. Gegenseitige Umkehr der Einzelwirkungen.

Zum Schluß der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann für die freundliche Ueberlassung des Themas sowie für manche wertvolle Anregung bei der Anfertigung derselben meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich wurde am 8. August 1908 zu Lyck in Ostpreußen als Sohn des Gendarmeriemeisters Franz Haase geboren. Nach vierjährigem Besuch der Grundschule kam ich Ostern 1919 auf das Lycker Gymnasium. Als mein Vater 1921 nach Fürstenau/Hann. versetzt wurde, besuchte ich zunächst die dortige Höhere Stadtschule und ab Ostern 1923 das Realgymnasium in Quakenbrück, das ich im Frühjahr 1928 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Nach halbj. Tätigkeit in einem zahnärztlichen Laboratorium begann ich im Herbst des gleichen Jahres mit dem Studium der Zahnheilkunde und bestand im Sommer 1931 das zahnärztliche Physikum. Dann setzte ich zwecks Werkarbeit 3 Semester aus, um mich anschließend wieder dem Studium der Medizin und Zahnheilkunde zu widmen. Am 4. Juni 1935 bestand ich vor dem Prüfungsausschuß in Münster das Zahnärztliche Staatsexamen mit der Note „sehr gut".

Helmut Haase